Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Düsseldorf

(Direktor: Prof. Dr. W. Hort)

Bärbel Fritzel und Wolfgang Schmitz

DIE INSULITIS BEIM EMC-VIRUS INDUZIERTEN DIABETES DER MAUS

Eine quantitative Analyse der beteiligten Entzündungszellen im phasenhaften Verlauf der Schädigung

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Bärbel Fritzel

1979

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536502_0039

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Düsseldorf

(Direktor: Prof. Dr. W. Hort)

Bärbel Fritzel und Wolfgang Schmitz

DIE INSULITIS BEIM EMC-VIRUS INDUZIERTEN DIABETES DER MAUS

Eine quantitative Analyse der beteiligten Entzündungszellen im phasenhaften Verlauf der Schädigung

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Bärbel Fritzel

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan der Medizinischen
Fakultät der Universität
Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Straßburg

Referent
gez.: Prof. Dr. Müntefering

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Berger

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Material und Methoden	4
Ergebnisse	8
Diskussion	19
Zusammenfassung	25
Literatur	27
Lebenslauf	33

Einleitung

Das EMC-Virus als ein typischer Vertreter der Picorna-Viren (MELNICK et al., 1963; STARKE 1974) wurde von Craighead 1966 durch Passagen in weißen Mäusen in zwei Fraktionen getrennt.
Neben einer encephalotropen (E) Variante, die bei Mäusen ein encephalitisches Krankheitsbild einschließlich einer schweren Pankreatitis verursacht, wurde die myocardiotrope (M) Variante gewonnen, die offensichtlich neben einer im Vordergrund stehenden Myocarditis einen selektiven Tropismus zur B-Zelle im Inselapparat des Pankreas aufweist (STÜCKEN et al., 1975) und zur strukturellen und funktionellen Schädigung dieser Zellen führt (CRAIGHEAD et al., 1971; HAYASHI et al., 1974; CRAIGHEAD 1975; NOTKINS 1977;).
Im Ablauf dieser, durch die Virusinfektion verursachten Schädigung, kommt es in Abhängigkeit vom Genotyp, vom Alter und vom Geschlecht des infizierten Versuchstierstammes (ROSS et al., 1976) , zu einer mehr oder weniger schweren entzündlichen Infiltration des Inselapparates, die wir Insulitis nennen (MÜNTEFERING 1970,1971,1972; HAYASHI et al., 1974; YOON et al., 1976 ;).
Die Ausprägung dieser morphologischen Entzündungszeichen wechselt allerdings sogar bei syngenen Mäusen (zum Beispiel des Stammes DBA/2). Eine Diabetesmanifestation ist demzufolge nicht sicher voraussagbar.

Neben diesem Tropismus einer bestimmten Virus-Variante, der genetischen Konstellation, dem Alter und dem Geschlecht eines bestimmten Versuchstieres (BOUCHER et al., 1973,1975), scheinen es aber offensichtlich auch immunologische Vorgänge zu sein, die in das Prinzip der Pathogenese dieses experimentellen Virus-Diabetes eingreifen.

Das morphologische Bild dieser experimentellen Virus induzierten Insulitis - das im übrigen Ähnlichkeit mit dem der Insulitis beim juvenilen Typ des menschlichen Diabetes aufweist (GEPTS 1965; STEINER 1968) - wird geprägt durch das Auftreten entzündlicher Infiltratzellen, die sich in ihrer Zusammensetzung im Verlauf der Entzündung qualitativ und quantitativ ändern.

Da bis jetzt der Einfluß dieser Insulitis auf die Entstehung des Diabetes nicht geklärt ist, soll in der vorliegenden Arbeit versucht werden, durch eine quantitative Auswertung der an der Insulitis beteiligten Entzündungszellen zum Verständnis des pathogenetischen Prinzips beim experimentellen EMC-Virus-Diabetes beizutragen. Dazu soll die Frage geklärt werden, ob es sich im wesentlichen um eine vorwiegend lymphozytäre Infiltration des Inselapparates handelt, die für eine vorwiegend immunologisch geprägte Reaktion sprechen würde,

oder aber, ob eine phagozytär - granulozytäre, also unspezifische Abraumreaktion als Antwort auf die Virusinfektion im Vordergrund steht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen der Insulitis einen Stellenwert in der Pathogenese des Virus-Diabetes zuordnen.

Material und Methoden

Für unsere Untersuchung verwendeten wir insgesamt 239 männliche Mäuse des Stammes DBA/2[+].
Diese Tiere wurden durch subcutane Injektion von je 0,5 ml einer 10^{-2} verdünnten Suspension[++] der (M) Variante des EMC-Virus infiziert.
Vor Beginn des Versuches und unmittelbar vor Tötung der Tiere wurde Blut aus dem Retroorbitalsinus zur Blutzuckerbestimmung entnommen.
Vom 1. bis zum 30. Tag nach Injektion wurden täglich 7-8 infizierte Tiere und je 2 nur mit Earls Medium inokulierte Kontrollen durch Entbluten in Narkose getötet. Die unmittelbar nach Tötung entnommenen Pankreata wurden zur weiteren Aufarbeitung jeweils in drei Stückchen zerlegt.
Zur histologischen Auswertung wurde das erste Stückchen Pankreasgewebe nach Fixierung in Bouin'scher Lösung in Paraffin eingebettet, und die gewonnenen Schnitte wurden mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt.

[+] Gezüchtet bei Charles-River, France S.A.,Saint-Aubin-Les-Elbeuf.

[++] Suspension: Herz einer moribunden weißen Maus suspendiert in 1 ml Earls Medium.

Von den tiefgefrorenen (- 70° C) Gewebestückchen wurden ca. 4-5 µ dicke Serienschnitte im Kryostaten angefertigt. Sowohl Kryostatschnitte als auch Schnitte des eingebetteten Materials wurden für die immunfluoreszenztechnische Darstellung der A-, B- und D-Zellen in den Langerhansschen Inseln verwendet.

Elektronenmikroskopie

Das verbleibende Pankreasgewebe wurde in 2,8% -igem gepufferten Glutaraldehyd fixiert und für die Elektronenmikroskopie in Epon (R) eingebettet.
An mit Methylenblau gefärbten Semidünnschnitten wurde Inselgewebe aufgesucht, das dann an mit Uranylacetat und Bleizitrat nachkontrastierten Ultradünnschnitten an einem "Siemens Elmiskop 101" untersucht wurde.

Blutzuckerbestimmung

Mit Hilfe der GOD-Perid-Methode (R) (Boehringer Mannheim GmbH) wurden von Versuchs- und Kontrolltieren (nicht nüchtern) Ausgangsblutzucker und Glukosekonzentration unmittelbar vor Tötung jeweils als Doppelwerte auf dem Autoanalyzer bestimmt. Regelmäßige Kontrollen auf Glykosurie erfolgten mittels Glukotest (R).

Immunfluoreszenz

Zur Darstellung der A-, B- und D-Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas wurden ca. 4-5 µ dicke Gefrierschnitte auf dem Kryostaten angefertigt, auf Objektträger aufgezogen und luftgetrocknet (STÜEKEN et al., 1975).
Nach zehnminütiger Fixierung in Aceton erfolgte die erste Beschichtung mit Anti-Glucagon-Hyperimmunserum vom Kaninchen (A-Zellen), Anti-Insulin-Hyperimmunserum vom Kaninchen (B-Zellen) und Anti-Somatostatin-Hyperimmunserum vom Kaninchen (D-Zellen), die mit Coons'scher Pufferlösung (ph 7,4) 1:10 verdünnt waren. Die Objektträger wurden dazu für 30 Minuten bei 37° C in einer feuchten Kammer belassen.
Anschließend wurden die Präparate 15 Minuten lang unter fließender Coons-Pufferlösung abgespült, kurz getrocknet und dann mit FITC-markiertem Anti-Kaninchen Hyperimmunserum vom Schaf, 1:10 mit Coons-Puffer verdünnt, für 30 Minuten in einer feuchten Kammer beschichtet. Nach nochmaliger Spülung mit Coons-Puffer wurden die Präparate mit 90%-igem gepufferten Glyzerin (ph 8,8) eingedeckt. Als markiertes Antiserum diente das fluorescinisothiocyanat (FITC) - markierte Anti-Kaninchen-Immunglobulin vom Schaf (Fa. Deutsche Wellcome, Großburgwedel). Im Rahmen der immunfluoreszenztechnischen Darstellung der A-, B- und D-Zellen wurden auch Gewebeschnitte von in Paraffin eingebetteten Pankreata angefertigt.

Diese wurden mit Eiweißglyzerin auf Objektträger aufgebracht und bei 37° C für drei Tage im Brutschrank belassen. Das Einbettungsmaterial wurde mit Xylol und in Lösungen absteigender Alkoholkonzentrationen entfernt.
Die weitere Behandlung entsprach der der Gefrierschnitte.

Die fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen wurden am "Photomikroskop III" der Firma Zeiss durchgeführt und dokumentiert.

Ergebnisse

Die nach der experimentellen Infektion der Maus auftretende Entzündung der Langerhansschen Inseln, die auch für den juvenilen Typ des menschlichen Diabetes bekannt ist, findet ihr morphologisches Substrat in einer während der Schädigung p h a s e n h a f t ablaufenden und sich in der Zusammensetzung der beteiligten Zellen verändernden Infiltration des Inselapparates (Abbildung 1a, 1b).

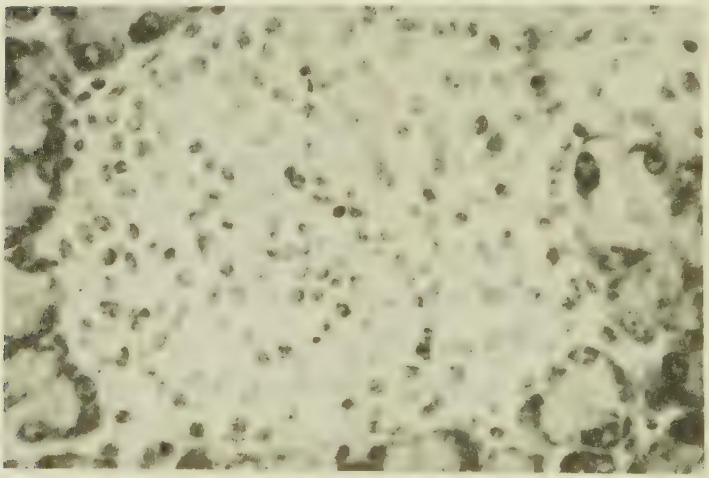

Abbildung 1a: Langerhanssche Insel nach EMC-Virusinfektion einer 12 Wochen alten männlichen DBA/2 Maus, 5 Tage nach der subcutanen Virusinokulation. Das entzündliche Infiltrat der Insulitis dieser frühen Phase ist geprägt durch das Vorherrschen monozytärer Zellen neben Nekrosen endokriner Zellen. Hämalaun - Eosin. X 750.

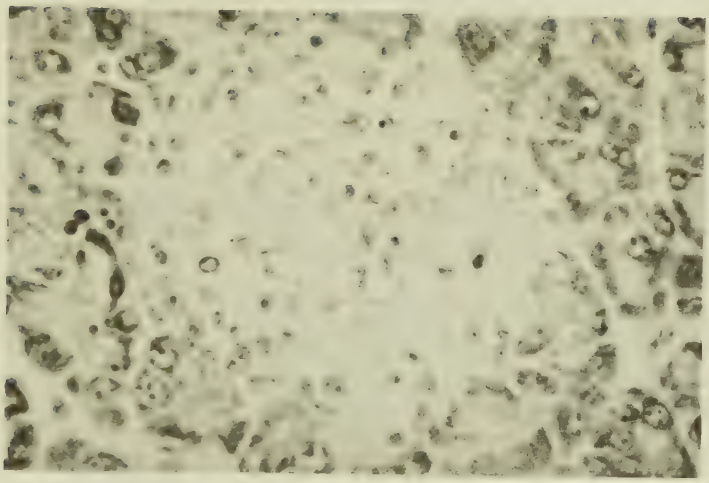

Abbildung 1b: Langerhanssche Insel nach EMC-Virusinfektion einer 12 Wochen alten männlichen DBA/2 Maus, 23 Tage nach der subcutanen Virusinokulation. Die Insulitis dieser späten Phase besteht in einer Infiltration weniger lymphozytärer Zellen in einem verkleinerten Inselapparat. Hämalaun - Eosin. X 750.

Allerdings ist die Anzahl der Tiere, die nach der EMC-Virusinfektion eine Insulitis entwickelt, unterschiedlich groß (auch bei den syngenen DBA/2-Charles-River-Mäusen), ebenso, wie der Anteil der Tiere wechselt, die diabetisch werden. Dabei sind diese beiden Gruppen jedoch nicht identisch; d.h. eine Insulitis findet sich auch dort, wo sich kein manifester Diabetes ausgebildet hat.

Tiere mit Diabetes lassen jedoch immer eine passagere Insulitis erkennen (Abbildung 2).

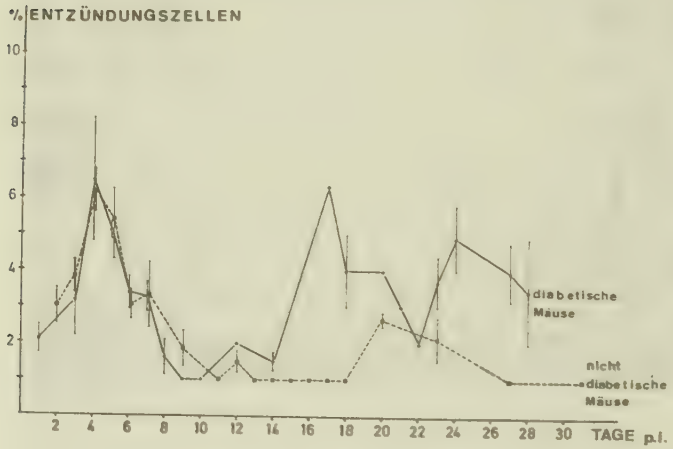

Abbildung 2: Entzündungszellen pro 100 Inselzellen von wenigstens 100 Inseln aus einer Gruppe von 7-8 Tieren pro Tag. Stärkegrad der Insulitis während des Ablaufs der EMC-Virus-Schädigung bei Tieren mit (——) und ohne (---) Diabetesmanifestation. Tiere, die keinen Diabetes entwickeln, zeigen nur in der frühen Phase nach der Infektion eine Insulitis, wohingegen diabetische Tiere auch nach der 2. Woche post infectionem eine Infiltration der Inseln zeigen.

Im Ablauf der Infektion läßt sich bereits vier Tage nach der subcutanen Injektion der EMC-Viren eine deutliche Infiltration des Inselapparates erkennen.
Zu diesem Zeitpunkt erreichen die beteiligten Entzündungszellen zahlenmäßig einen ersten Höhepunkt, nehmen dann

während des Ablaufs der Infektion vorübergehend wieder ab, um ab dem 17. Tag zahlenmäßig wieder zuzunehmen.

Bei der Analyse dieser beiden Infiltrationsphasen, zeigte sich ein qualitativer Unterschied in der Zusammensetzung der beteiligten Entzündungszellen. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten für das Infiltrat der ersten Phase, d.h. der Infiltration, die etwa vier Tage nach der subcutanen Virusinokulation eine maximale Dichte aufwies, im wesentlichen das Vorhandensein von wenigen Granulozyten und zahlreichen Phagozyten (Abbildung 3).

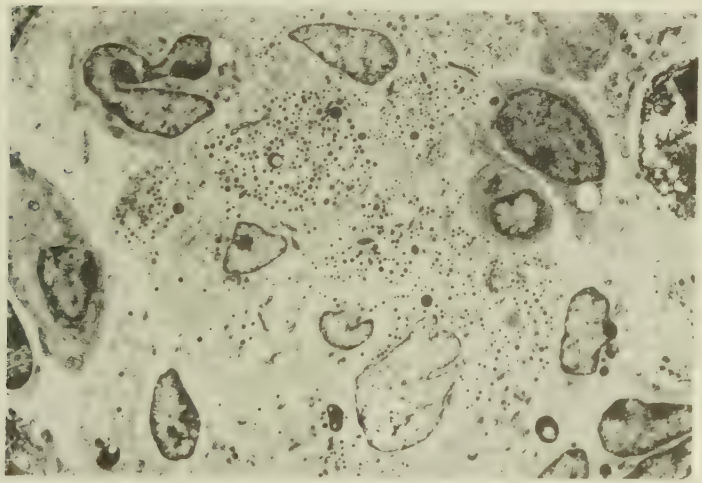

Abbildung 3: Erste Phase des EMC-Virus induzierten Diabetes. Das entzündliche Infiltrat nach Virusinokulation besteht hauptsächlich aus Makrophagen, geringfügig aus Granulozyten und Lymphozyten. 12 Wochen alte männliche DBA/2 Maus. X 2700.

Demgegenüber dominierten in der Phase der zweiten Infiltrationsdichte (etwa mit dem Beginn der 3. Woche) die in der Frühphase nur spärlich vorhandenen Lymphozyten (Abbildung 4).

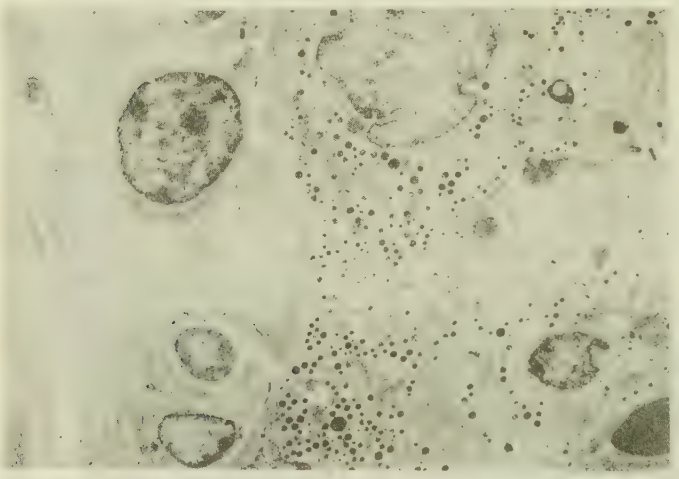

Abbildung 4: Spätere Phase des EMC-Virus induzierten Diabetes. Die Nekrosen sind weitgehend abgeräumt und die wenigen noch vorhandenen Infiltrate bestehen überwiegend aus Lymphozyten. 12 Wochen alte männliche DBA/2 Maus. X 2700.

Das morphologische Erscheinungsbild des Inselapparates ist in der ersten Woche nach der Virusinfektion geprägt durch zahlreiche nekrotische und pyknotische Inselzellen, die durch die in dieser Phase auftretenden Phagozyten abgeräumt werden.

Zwischen dem Ende der ersten Woche und dem Beginn der 3. Woche, also dem Zeitpunkt, zu dem eine erneute Infiltrationsdichte beobachtet wurde, sind die Nekrosen weitgehend abgeräumt und die Phagozyten sind weitgehend geschwunden.

Die Infiltrate dieser zweiten Phase sind grundsätzlich wesentlich geringer als die der ersten Phase, bestehen überwiegend aus Lymphozyten, ab dem 25. Tag sogar zu 1oo%. Im Anschluß an diese Phasen erscheint der Inselapparat verkleinert, entrundet (Abbildung 5a,5b,5c,5d) und schließlich frei von entzündlichen Zellen.

Abbildung 5a: Langerhanssche Insel einer 12 Wochen alten männlichen DBA/2 Maus. Der überwiegende Anteil (79%) der Inselanschnittfläche wird von B-Zellen eingenommen. Fluoreszenztechnische Darstellung der B-Zellen mit FITC. X 500.

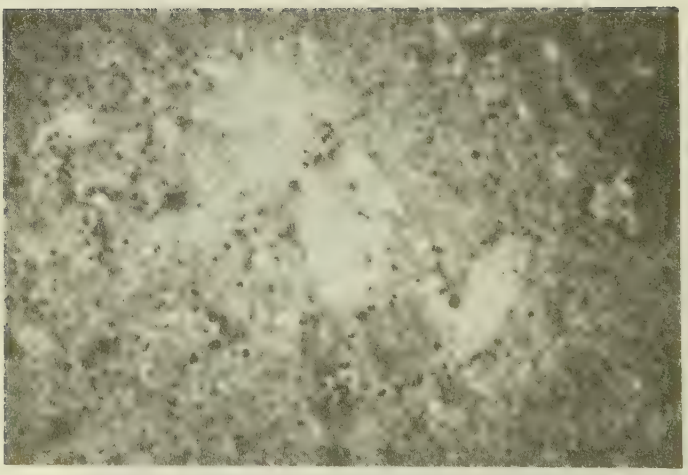

Abbildung 5b: Langerhanssche Insel einer 12 Wochen alten männlichen DBA/2 Maus nach EMC-Virusinfektion; chronisches Stadium des Diabetes. Zu diesem Zeitpunkt ist die Insel verkleinert und entrundet. Die Anzahl der B-Zellen ist reduziert. Fluoreszenztechnische Darstellung der B-Zellen mit FITC. X 500.

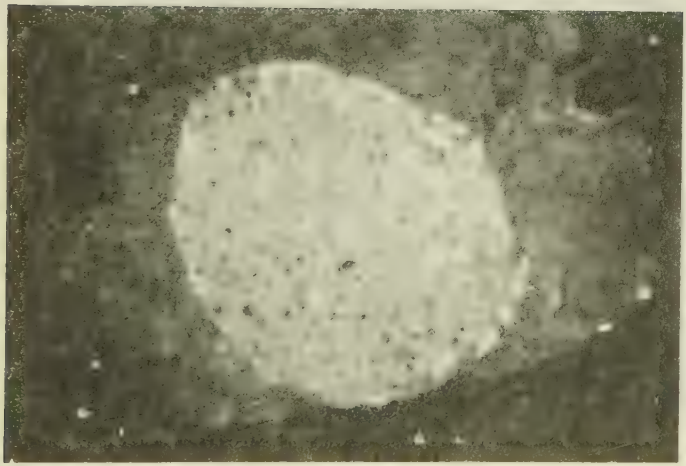

Abbildung 5c: Langerhanssche Insel einer 12 Wochen alten männlichen DBA/2 Maus. Der geringe Anteil (19%) der Inselanschnittfläche wird von A-Zellen eingenommen. Fluoreszenztechnische Darstellung der A-Zellen mit FITC. X 500.

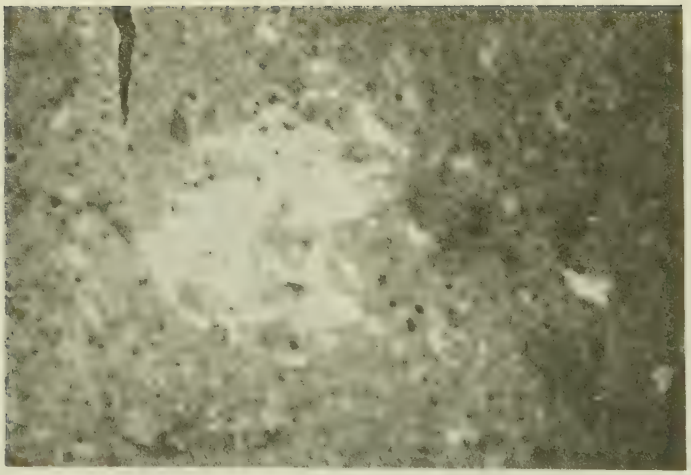

Abbildung 5d: Langerhanssche Insel einer 12 Wochen alten männlichen DBA/2 Maus; chronisches Stadium des Diabetes. Zu diesem Zeitpunkt nehmen die A-Zellen den größeren Anteil der Inselanschnittfläche ein. Fluoreszenztechnische Darstellung der A-Zellen mit FITC. X 500.

Zwischen dem Stärkegrad der Insulitis und dem Blutzuckerspiegel besteht bis zu diesem Zeitpunkt, zu dem die immer nur passagere Insulitis geschwunden ist, eine deutliche Korrelation.
Wir sahen entzündliche Veränderungen der Insel auch bei normoglykaemischen Tieren und zwar - geringfügige Infiltrate eingeschlossen - bis zum 27. Tag, jedoch waren nennenswerte entzündliche Infiltrate ausschließlich in den Inseln diabetischer Tiere zu finden.

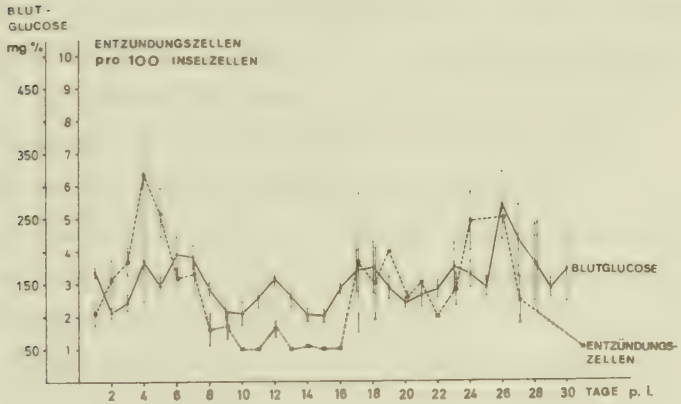

Abbildung 6: Beziehung zwischen Stärkegrad der Insulitis (---) und Blutzuckerspiegel (——) während der EMC-Virusinfektion. Der Blutglucosespiegel verläuft dem Gipfel und der Senkung der Kurve der Infiltratzelldichte parallel und bleibt nach der 2. postinfektiösen Phase hoch.

Entsprechend verläuft die Kurve der Blutglukose-spiegel parallel zur Kurve der Infiltratzelldichte, wobei er jedoch nach der zweiten Phase in der Regel irreversibel erhöht bleibt (Abbildung 6).
Diese Funktionsstörung findet ihr morphologisches Substrat in einem signifikant verkleinerten Insel-apparat, in dem die B-Zellen erheblich zahlenmäßig reduziert sind oder vollständig fehlen.

Die Hyperglykaemie bleibt auch dann noch bestehen, wenn sämtliche entzündliche Infiltratzellen geschwunden sind.

Diskussion

Bei dem Versuchsmodell des EMC-Virus induzierten Diabetes der Maus, gehen offensichtlich neben dem Tropismus einer bestimmten Virusvariante zu den B-Zellen des Inselapparates, dem Alter, dem Geschlecht und dem Genom der Versuchstiere auch immunologische Faktoren in die Pathogenese ein (MÜNTEFERING 1972; JANSEN et al., 1977).
Bei der Infektion der männlichen, 12 Wochen alten DBA/2 Maus mit der (M) Variante des zur Picorna-Gruppe zählenden EMC-Virus kommt es im Ablauf der Schädigung am Inselapparat und in der Stoffwechsellage der Versuchsmaus zu charakteristischen Veränderungen, die weitgehende Ähnlichkeiten mit dem Krankheitsbild des juvenilen Typs des menschlichen Diabetes aufweisen.
Ein wesentliches Merkmal dieser morphologischen Veränderungen ist die passagere Insulitis. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, durch eine quantitative Analyse des Phänomens der Insulitis das pathogenetische Prinzip des experimentellen EMC-Virus-Diabetes durchsichtig zu machen.
Dieses morphologische Bild, das geprägt ist durch eine entzündliche Infiltration des Inselapparates des Pankreas, verändert sich im Ablauf der Schädigung hinsichtlich seiner zellulären Zusammensetzung.

Diese Beobachtung veranlaßt uns zu der Überlegung, daß möglicherweise eine quantitative Analyse Rückschlüsse auf die Faktoren erlaubt, die in der Pathogenese des experimentellen Virus-Diabetes wirksam werden. Denn eine Virus-Zellinteraktion allein erklärt schwerlich den phasenhaften Verlauf der Insulitis. Dagegen würde eine Beteiligung immunkompetenter Zellen für die Ähnlichkeit dieses Modells mit immunologischen Befunden beim menschlichen Diabetes sprechen.
Es sind anscheinend immunkompetente Zellen bei der Infiltration des Inselapparates notwendig, um ein diabetisches Krankheitsbild dauerhaft zu manifestieren.

In der Gruppe um JANSEN (1977) wurden Versuche durchgeführt, in denen das Immunsystem der Versuchstiere experimentell beeinflußt wurde und zwar einmal durch Bestrahlung und andererseits durch Applikation eines Cytostaticums.

Die Tiere der bestrahlten Gruppe entwickelten in der Tat keinen Diabetes. Allerdings konnten diese Beobachtungen nur für die akute Phase des Virus-Diabetes gemacht werden, weil die infizierten und bestrahlten Tiere eine hohe Mortalität aufwiesen; jedoch läßt sich daraus folgern, daß zumindest für die Ausbildung der akuten Phase der Insulitis mit der Folge einer diabetischen Stoffwechsellage die Anwesenheit von immunkompetenten Zellen erforderlich ist.

Die Blutzuckerwerte der cytostatisch behandelten Tiere verhielten sich jedoch anders.
Sowohl infizierte und cytostatisch behandelte als auch nur infizierte Tiere zeigten pathologische Blutzuckerwerte. Ein Diabetes mellitus hatte sich also manifestiert; jedoch läßt sich dieses Phänomen durch die nur mittelbare Wirkung des Immunsuppressivums auf cytotoxische T-Lymphozyten erklären (JANSEN et al., 1977). Offensichtlich werden diese T-Lymphozyten in ihrer Funktion nicht ausreichend geschädigt, so daß sie weiterhin in der Lage sind, B-Zellen des Inselapparates zu zerstören.

Zumindest sprechen beide Versuche dafür, daß auch immunologische Vorgänge in die Pathogenese des experimentellen Virus-Diabetes eingreifen.

Zur weiteren Überprüfung dieser Ergebnisse bot sich das Modell der "nude mouse" an, einer Maus mit neonataler Thymusaplasie.
Diese neonatal immuninsuffizienten Versuchstiere entwickelten nach der Infektion mit verschiedenen Dosen des EMC-Virus keinen Diabetes, obwohl bei ihnen Viren in den Pankreata nachgewiesen wurden (PETERSEN et al., 1979).
Eine Insulitis wurde ebenfalls nicht beobachtet.
Obwohl vereinzelt B-Zellnekrosen gesehen wurden, reichte

das restliche intakte endokrine Parenchym aus, den Stoffwechsel auf physiologischem Niveau zu halten.

Was wäre nun bei einem zusätzlichen Auftreten cytotoxischer T-Lymphozyten, die ja bei diesen neonatal immuninsuffizienten Tieren fehlen, zu erwarten ?

In einem neuen Versuchsansatz wurden Lymphozyten infizierter Tiere auf normale, d.h. nicht infizierte Tiere, übertragen.
Würde sich als Folge dieses Lymphozyten-Transfers ein Diabetes mellitus ausbilden, so wäre die These der Autoimmunitätspathogenese des experimentellen Virus-Diabetes belegt.
Erste Zweifel kamen uns, als wir beobachteten, daß zahlreiche Lymphozyten-Transfers in gesunde Tiere keinen Diabetes induzierten. Eine quantitative Analyse ergab denn auch keinen signifikanten Unterschied zwischen der "Insulitis", die nach Transfer von Lymphozyten infizierter Tiere auftrat und der "Insulitis", die nach Transfer normaler von nicht infizierten Tieren gewonnenen Lymphozyten gesehen wurde.
Offensichtlich passieren die Lymphozyten auf dem Weg zur Milz beziehungsweise zu den Lymphknoten die Langerhansschen Inseln.

Sehr umfangreiche Experimente (MÜNTEFERING et al., 1979 b) mit verschiedenen Modifikationen dieses Lymphozyten-Transfers führten immer wieder zu den gleichen negativen Ergebnissen. Es scheinen also Immunzellen allein nicht in der Lage zu sein, das diabetische Krankheitsbild auszuprägen.
Die direkte Virus-Zellinteraktion zwischen der endokrinen B-Zelle des Inselapparates und der (M) Variante des EMC-Virus mit seiner selektiven Pathogenität für eben diese B-Zelle ist unabdingbar für die Pathogenese des Diabetes mellitus.
So konnten JANSEN et al. (1979) in ersten Experimenten zeigen, daß offensichtlich B-Zellen, die bereits einen Kontakt mit Viren hatten, nach Lymphozyten-Transfer mit einer passageren Hyperglykaemie reagierten.
Diese Ergebnisse müssen allerdings noch überprüft werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnten dies untermauern. Unsere Analyse ergab nämlich, daß in der 1. Phase der Insulitis (Abbildung 1a), die etwa 3-4 Tage nach der Infektion beginnt und am Ende der 1. Woche abgeklungen ist, das entzündliche Infiltrat im wesentlichen durch Makrophagen (Abbildung 3) und monozytäre Zellen geprägt ist. Das Auftreten dieser Zellen kann als eine allgemeine Abraumreaktion auf die Infektion gewertet werden und muß im Zusammenhang mit einer primären Virus-Zellinteraktion gesehen werden (MÜNTEFERING et al., 1979 a).

Erst in der 2. Insulitisphase (Abbildung 1b), die um den 17. Tag post infectionem beginnt, überwiegt das Auftreten immunkompetenter Zellen (Abbildung 4). Zu diesem Zeitpunkt beherrschen die in der 1. Infiltrationsphase nur spärlich vorhandenen Lymphozyten das Zellbild der Infiltration. Diese 2. Infiltrationsphase ist etwa am 26. postinfektiösen Tag beendet.

Da grundsätzlich das Immunsystem bei Virusinfektionen aktiviert ist, muß daran gedacht werden, ob nicht die Beteiligung immunologischer Vorgänge in der 1. und 2. postinfektiösen Phase Ausdruck zweier verschiedener Vorgänge ist.
In jedem Fall gehen offensichtlich sowohl direkte Virus-Zellinteraktionen als auch immunologische Faktoren in das Prinzip der Pathogenese des experimentellen EMC-Virus-Diabetes ein.

Zusammenfassung

Im Ablauf der Pathogenese des experimentellen EMC-Virus-Diabetes der Maus wird regelmäßig eine passagere "Insulitis" beobachtet. Wir sind der Frage nachgegangen, ob es sich dabei um eine vorwiegend lymphozytäre Infiltration oder um eine granulozytär-phagozytär geprägte Reaktion handelt. Dabei sind wir von der Vorstellung ausgegangen, daß eine vorwiegend lymphozytäre Infiltration Ausdruck einer immunologisch geprägten Reaktion sei, eine granulozytär-phagozytäre Infiltration dagegen als Abraumreaktion zu werten sei.
Die Präparate des Pankreas wurden mit Hilfe der Immunfluoreszenztechnik und elektronenmikroskopischer Methoden untersucht. Die quantitative Analyse ergab, daß die Insulitis in zwei Phasen abläuft. In einer ersten Phase erreicht die Infiltration etwa vier Tage nach der subcutanen Virusinokulation eine maximale Dichte. Sie ist im wesentlichen durch das Auftreten weniger Granulozyten und zahlreicher Phagozyten geprägt. Demgegenüber besteht die entzündliche Infiltration einer zweiten Phase, die etwa um den 27. Tag p.i. ihr Maximum aufweist, grundsätzlich aber wesentlich schwächer ist, überwiegend aus Lymphozyten. Diese Zellen sind wahrscheinlich Ausdruck eines komplexen Immungeschehens. Diese wenigen immunologisch kompetenten

Zellen erlauben jedoch kaum, als dominierendes Prinzip in der Pathogenese des experimentellen Virus-Diabetes eine Autoimmunreaktion zu postulieren. Das Ausmaß der durch die direkte Zell-Virus-Interaktion bedingten Vorschädigung der Langerhansschen Insel ist offensichtlich von mindestens gleichrangiger Bedeutung.

Literaturverzeichnis
==========

BOUCHER , D.W., NOTKINS, A.L.,
Virus-induced diabetes mellitus
I. Hyperglycemia and hypoinsulinemia in mice infected with encephalomyocarditis virus.
J. exp. Med. 137, 1226-1239 (1973)

BOUCHER, D.W., HAYSHI, K., ROSENTHAL, J., NOTKINS, A.L.,
Virus-induced diabetes mellitus
III. Influence of sex and strain of the host.
J. Infect. Dis. 131, 462-466 (1975)

CRAIGHEAD, J.E.,
Pathogenicity of the M and E variants of the Encephalomyocarditis (EMC) virus.
I. Myocardiotropic and neurotropic properties.
Amer. J. Path. 48, 333-341 (1966)

CRAIGHEAD, J.E.,
Pathogenicity of the M and E variants of Encephalomyocarditis (EMC) virus.
II. Lesions of the pancreas, parotid and lacrimal glands.
Amer. J. Path. 48, 375-382 (1966)

CRAIGHEAD, J.E., STEINKE, J.,
Diabetes mellitus-like syndrome in mice infected with encephalomyocarditis virus.
Am. J. Pathol. 63, 119-130 (1971)

CRAIGHEAD, J.E.,
The Role of Viruses in the Pathogensis of Pancreatic Disease and Diabetes Mellitus.
In: MELNICK, J.L. (ed.), Progress in Medical Virology, Vol. 19, 162-214.
Basel-München Paris-London-New York-Sydney: S. Karger 1975

GEPTS, W., Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus.
Diabetes 14, 619-633 (1965)

HAYASHI, K., BOUCHER, D.W., NOTKINS, A.L.,
Virus-induced diabetes mellitus.
II. Relationship between beta cell damage and hyperglycemia in mice infected with the encephalomyocarditis virus.
Am. J. Path. 75, 1 91-97 (1974)

JANSEN, F.K., MÜNTEFERING, H., SCHMIDT, W.A.K.,
Virus Induced Diabetes and the Immune System
I. Suggestion that Appearance of Diabetes

Depends on Immune Reactions.
Diabetologica 13, 545-549 (1977)

JANSEN, F.K., MÜNTEFERING, H., THYRNEYSSEN, O., and DEROCQ, J.M., In: Proceedings, 10th Congress of the International Diabetes Federation. Editors: Waldhäusl,W., Alberti, K.G.M.M. Excerpta Medica, Amsterdam-Princetown-London-Geneva-Melbourne (1979)

MELNICK, J.L., COCKBURN, W.C., DALLDORF, G., GARD, S., GEAR, J.H.S., HAMMON, W.M., KAPLAN, M.M., NAGLER, F.P., OKER-BLOM, N., RHODES, A.J., SABIN, A.B., VERLINDE, S.D., V. MAGNUS, H., Picornavirus group, Virology 19, 114-116 (1963)

MÜNTEFERING, H., SCHMIDT, W.A.K., KÖRBER, W., Experimenteller Beitrag zur Virusgenese des Diabetes mellitus bei der weißen Maus. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 54, 669-670 (1970)

MÜNTEFERING, H., SCHMIDT, W.A.K., KÖRBER, W., Zur Virusgenese des Diabetes mellitus bei der weißen Maus. Dtsch. Med. Wochenschrift 96, 693-697 (1971)

MÜNTEFERING, H., Zur Pathologie des Diabetes mellitus der

weißen Maus bei der EMC-Virusinfektion.
Histologische, elektronenmikroskopische
und quantitativ morphologische Befunde an
den Langerhansschen Inseln.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 356,
207-234 (1972)

MÜNTEFERING, H., SCHMITZ, W., JANSEN, F.K., PETERSEN, K.G.,(a)
Die Rolle der transitorischen Insulitis für
die Pathogenese des experimentellen Virus-
Diabetes.
In: Proceedings, 10th Congress of the Inter-
national Diabetes Federation.
Editors: Waldhäusl, W., Alberti, K.G.M.M.
Excerpta Medica, Amsterdam-Princetown-London-
Geneva-Melbourne (1979)

MÜNTEFERING, H., KOLB, H., BIENER, J., TREIBER, A.,
SCHMIDT, W.A.K., (b)
In Druck
Excerpta Medica (1979)

NOTKINS, A.L., Virus-Induced Diabetes Mellitus.
Arch. Virol. 54, 1-17 (1977)

PETERSEN, K.G., SCHLÜTER, K., KASIMIR, H., TREIBER,A.,
MÜNTEFERING, H., KERP,L.,
In: International Congress Series, No. 481,

10th Congress of the International Diabetes
Federation, p. 184
Editors: Waldhäusl, W., Alberti, K.G.M.M.
Excerpta Medica, Amsterdam-Princetown-London-Geneva-
Melbourne (1979)

PETERSEN, K.G., SCHLÜTER, K., KASIMIR, H. , TREIBER, A.,
MÜNTEFERING, H., KERP, L.,
Neonatale Thymektomie
Diabetes nach EMC-Virusinfektion der Maus.
14. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft,
A 51 (1979)
Novo Information

ROSS, M.E., ONODERA, T., BROWN, K.S., NOTKINS, A.L.,
Virus-induced diabetes mellitus
IV. Genetic and environmental factors influencing
the development of diabetes after infection with
the M-variant of encephalomyocarditis virus.
Diabetes, 25 190-197 (1976)

STARKE, G.,
Übersicht über die animalen Virusgruppen und Virustypen
In: Grundriß der Allgemeinen Virologie
Hrsg. von G.STARKE und P. HLINAK Aufl. Stuttgart,
Gustav Fischer 1974

STEINER, H., Insulitis beim perakuten Diabetes des Kindes
Wschr. 46, 417-421 (1968)

STÜEKEN, E., MÜNTEFERING, H., SCHMIDT, W.A.K., JANSEN, F.K., RICK, W., Immunologische Darstellung der B- und A-Zellen im Pankreas der DBA-Maus im Verlauf der EMC-Virusinfektion.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 59, 584 (1975)

YOON, J.W., NOTKINS, A.L.,
Virus-Induced Diabetes Mellitus VI.
Genetically Determined Host Differences in the Replication of Encephalomyocarditis Virus in Pancreatic Beta Cells.
J. exp. Med. 143, 1170-1185 (1976)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. H. Müntefering für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung und wertvollen Anregungen, die die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht haben, herzlich danken.
Mein Dank gilt ebenfalls dem Mitautor Herrn Dr. W. Schmitz für seine hilfreiche Mitarbeit.

L e b e n s l a u f

Am 2.11.1942 wurde ich als Tochter des Samenzüchters Hans Meisert und dessen Ehefrau Ilse geb. Rieche in Bernburg/Saale geboren.
Im Herbst 1949 erfolgte meine Einschulung in die Volksschule in Könnern. 1950 zogen wir nach Hannover.
Nach Abschluß der Volksschule besuchte ich die Elsa Brandström-Schule in Hannover, an der ich im Februar 1963 die Reifeprüfung ablegte.
1963 begann ich mein Medizinstudium an der Universität in Münster. Es folgten Studien in Würzburg, Hamburg und Köln.
Im Juli 1970 bestand ich an der Universität in Köln die ärztliche Prüfung.
Die Medizinalassistentenzeit leistete ich von November 1974 bis Januar 1976 am St.Marien-Krankenhaus in Ratingen ab.
Seit 1968 bin ich verheiratet und habe eine Tochter.

Ratingen, den 3o.4.1980

Bärbel Fölzel